

キラリティーの自在制御を特徴とする新しいキラル触媒：らせん 高分子の新しい機能

京都大学工学研究科 合成・生物化学専攻 杉野目道紀

1. はじめに

近年の触媒的不斉合成の急速な発展は、新しい触媒反応の開拓に伴う成果であるとともに、新たなキラル配位子／触媒の精力的な開発に依るところが大きい。この20年程の間に、高いエナンチオ選択性で進行する不斉触媒反応が数多く報告され、今や、キラルな生成物を与える触媒反応は必ず高エナンチオ選択的な不斉反応へ展開可能であるとの、やや行き過ぎた印象さえ与えつつある。本当に不斉合成はそこまで進歩したのだろうか？

答えは否である。学術的な側面からだけ見ても、高いレベルで不斉化が達成された触媒反応にはまだ限りがあり、また、高い選択性を得るための基質構造にも大きな制約がある場合が多い。さらに、実用性の観点から見た場合には、エナンチオ選択性のみならず、触媒活性、触媒回収・再利用などの面で、さらに大きな困難が立ちはだかっている。また、不均一触媒反応の不斉化や、不斉増幅を利用した触媒的不斉合成、さらには絶対不斉合成など、依然として困難な課題への挑戦も残されている。触媒的不斉合成は「少年期」は越えたが、依然として伸び盛りの「青年期」にあると見ていいのではないだろうか。

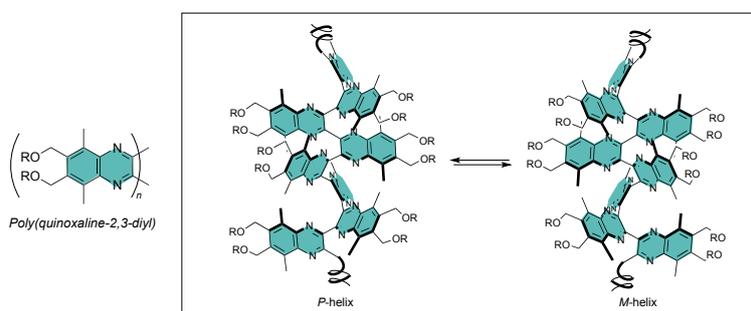
我々は今、「次世代のキラル触媒」をもとめている。ここでいう「次世代のキラル触媒」とは、多くの異なる不斉触媒反応で極めて高い選択性や触媒活性を示す「特権的な(privileged)」キラル触媒であり、かつ反応混合物からの分離や再利用に優れているなど、付加的な機能を有するものである。この付加的な機能については、様々な可能性が考えられる。その一つが「キラリティーのスイッチング」である。創薬や材料開発の過程において、二つの鏡像異性体をそれぞれ高い光学純度で必要とすることが多い。そのためには、いかなる不斉合成においても、キラル源として用いるキラル化合物の両エナンチオマーを用意しなければならない。すなわち、触媒的不斉合成においては、キラル触媒の両エナンチオマーを用いる必要がある。

「キラリティーのスイッチング」はキラル触媒における、反応中心周りのキラリティーの転換を意味し、反応中心周りの不斉反応場の立体化学を反転させることによって、単一のキラル触媒から両エナンチオマーを創りだすことを可能とする。このためにキラル触媒は、優れたキラル反応場の提供という最も重要な機能に加えて、キラリティースイッチングのための何らかの分子機構を備える必要がある。小分子中にこれら二つの機能を、お互いに干渉させることなしに導入することは極めて難しく、キラリティー転換可能なキラル触媒の実現は困難と考えられてきた。単一のキラル配位子を用いて、反応条件を変えることにより二つのエナンチオマーを得る例は数多く報告されているが、いずれの場合も中心金属、溶媒、添加物などを変えることにより、反応機構をスイッチして二つのエナンチオマーを

得るものであった¹⁾。キラリティーのスイッチングを利用した不斉触媒反応系は、長い間実現されていなかった²⁾。

一方、キラル高分子合成法の急速な発展と、光学活性キラル化合物に対する需要の高まりを背景に、光学活性キラル高分子のキラルテクノロジーへの利用への期待はますます大きくなりつつある。キラル高分子に期待される機能の一つに「キラル触媒機能」が挙げられる。非高分子系触媒と比べ、分離や再利用が容易なこと等を特徴とする高分子触媒は、実践的な触媒として注目されている。不斉合成においても、高分子をベースとするキラル高分子触媒への関心は急速に高まりつつあり、既に低分子キラル触媒骨格を高分子主鎖や側鎖に導入することにより、実践的な不斉反応が実現されている。次世代のキラル高分子触媒として、高分子の構造的特徴を活かしたキラル触媒の実現が強く望まれており、特にらせん構造のように高分子特有の構造を不斉源とするキラル高分子触媒系に注目が集まっている³⁾。しかしながら、キラル構造の均一性、安定性や、触媒化における官能基導入の難しさなどの問題により、低分子キラル触媒と比較しうるほどの選択性を発現するキラル高分子触媒の開発には至っていない。

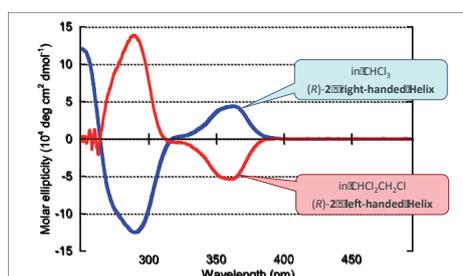
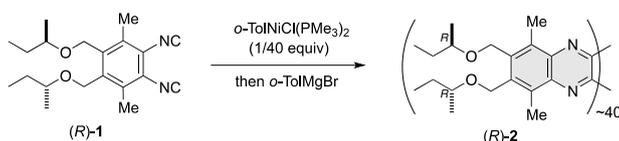
我々は、キノキサリン環が2,3位で連結したポリマーであるポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)の光学活性らせん構造に注目し、右巻および左巻らせん体をそれぞれ高選択的に合成する方法の開発を行ってきた⁴⁾。この芳香族高分子はキノキサリン環5,8位の立体反発により平面構造を取ることができず、らせん構造を取る。ポリキノキサリンは α -ジイソシアノベンゼン誘導体のリビング芳香族化重合で合成されるため、重合度や分子量分布の制御において優れているのみならず、ブロックコポリマーやランダムコポリマーの精密合成も容易である。今回、らせん不斉をキラル側鎖によって誘起する手法により、完全な片巻らせん構造を有する高重合度キノキサリンポリマー配位子 PQXphos を合成し、これを用いたいくつかのパラジウム触媒不斉反応が極めて高い不斉収率で進行することを見出したので報告する。また、このキラル高分子配位子のらせん構造が、溶媒効果によって可逆的に反転し、反応中心周りにおけるキラリティーのスイッチングが可能であることを見出した。この現象を利用し、左右それぞれのらせん構造を自在に誘起させた高分子キラル配位子を用いることで、エナンチオマーの高度な作り分けに成功したので併せて報告する。



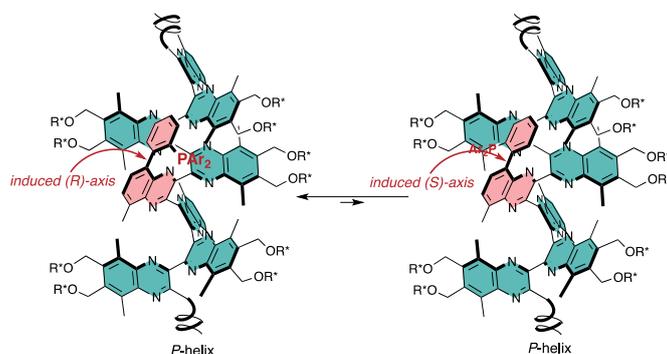
2. らせん高分子配位子 PQXphos の合成と構造

キノキサリン環上の6,7位の側鎖に光学活性(*R*)-2-ブトキシメチル基を導入したキラルモノマー(*R*)-**1**を単独重合させ、40量体を合成したところ、クロロホルム中においてほぼ

完全な右巻きらせん構造を有するポリキノキサリン(*R*-**2**)が生成することがわかった⁵⁾。下図に示した通り、(*R*-**2**)はクロロホルム中で円偏光二色性スペクトルを測定すると、右巻きらせん構造に伴ったコットン効果を示した。詳細な分析の結果、このらせん構造はほぼ完全な右巻きらせんであった。興味深いことに、このポリマーを1,1,2-トリクロロエタン(1,1,2-TCE)に溶解したところ、らせん構造の反転が起こってほぼ完全な左巻きらせん構造が得られた。

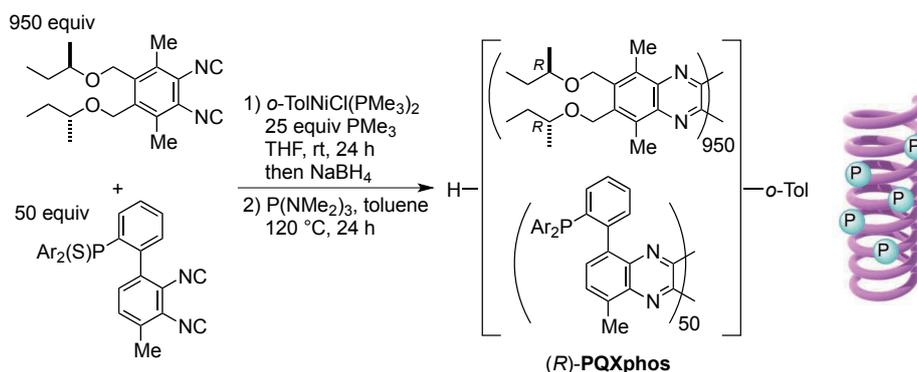


このようにして得られたほぼ完全ならせんキラリティー制御と、溶媒効果によるらせん反転を活かしたキラルらせん高分子配位子として、キノキサリン環の5位に2-ジフェニルホスフィノフェニル基を有する高分子をデザインした⁶⁾。このデザインは、反応点がらせん主鎖に近接していることが大きな特徴である。また、2-ジフェニルホスフィノフェニル基とキノキサリン環を結ぶ結合は、本質的には自由回転できるが、キラルらせん構造の影響で、一方の軸不斉が選択的に誘起されることを期待した。



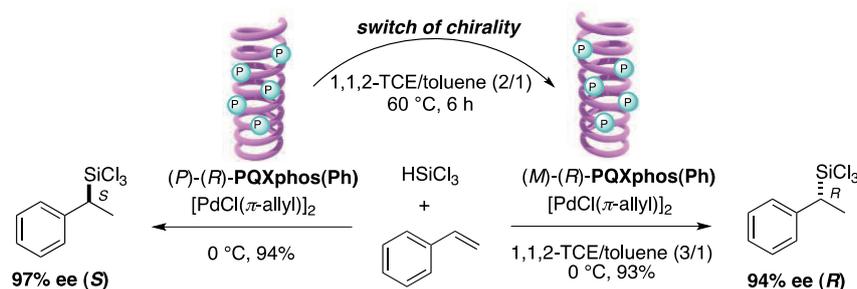
ブロック共重合で合成した比較的分子量の小さいブロックオリゴマーで詳細な検討を行ったのち⁶⁾、より実践的な高分子触媒として、より高重合度でポリマー1分子中に多数の配位ユニットをランダム共重合により組み込んだPQXphosの合成を行った⁷⁾。有機ニッケル開始剤に対して950当量のキラルモノマーと50当量の配位性モノマーの共重合により、分子量分布の狭い高重合度PQXphosを高収率で得た。この高重合度PQXphosはトルエン溶液からのメタノールによる再沈殿で単離することができ、完全な右巻きらせん構造を有している。興味深いことに、配位部分を組み込んだ高重合度PQXphosも、先に示したキラルモノマーの単独重合によって合成した40量体と同様にらせんキラリティー反転を行うことを見出

した。反転には60°Cを必要とするものの、1,1,2-TCEとトルエンの2/1混合溶媒中では完全な左巻き、クロロホルム中では完全な右巻きを示した。



3. らせん高分子配位子 PQXphos を用いたパラジウム触媒不斉ヒドロシリル化

この右巻き(R)-PQXphosを用いて、スチレンのヒドロシリル化を行った⁷⁸⁾。反応は0.1 mol%のパラジウム触媒と、リン原子のモル当量に換算して0.4 mol%の高分子配位子の存在下で収率良く進行し、97%eeでS体の生成物を与えた。この結果より、キラルらせん高分子配位子が高度に制御された不斉反応場を提供し、触媒的不斉合成におけるキラル配位子として機能することが初めて示された。



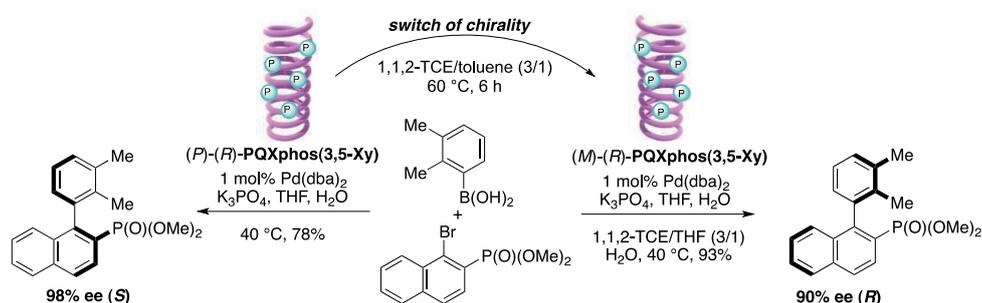
PQXphosは重合度が1000に及ぶ高重合度ポリマーであるが、トルエン、THF、クロロホルムなどの有機溶媒には依然として高い溶解性を示す。[PdCl(π-allyl)]₂錯体との錯形成を行った後も上記溶媒には可溶であるが、ヒドロシリル化が進行するにつれて溶液全体のゲル化が観測される。ここにヘキサンを加えると、ヒドロシリル化生成物はヘキサン中に抽出されるのに対し、触媒はフィルム状になって沈殿する。この不溶の触媒はヒドロシリル化に対する十分に高い活性とエナンチオ選択性を保持しており、パラジウム錯体を追加することなく、少なくとも8回の再利用が可能であった。エナンチオ選択性は95~98%eeに保たれ、触媒活性も全く低下しなかった。

先にも述べたとおり、この高分子配位子の最も大きな特徴は、そのらせん構造を溶媒によって反転させることが可能な点にある。クロロホルム中において(R)-2-ブトキシ基を側鎖に持つPQXphosは右巻きらせん構造をとるが、溶媒として1,1,2-トリクロロエタン(1,1,2-TCE)を用い60°Cで加熱すると、左巻きらせんへの反転が起こり、最終的にはほぼ完全な左巻きらせんポリマーとなる。この現象を利用し、一つのキラル配位子で両エナンチオマーを選択的に作り分ける、新しいキラル触媒系が実現された。右巻きの配位子からはS体が97%ee

で生成したが、1,1,2-TCE で左巻きに反転させた配位子を用いてスチレンのヒドロシリル化を行うと、94%ee で *R* 体の生成物が得られた (上図)。

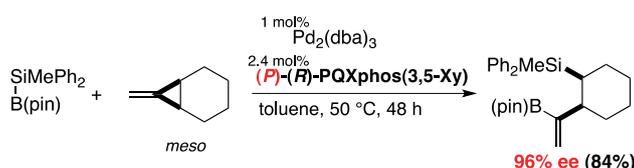
4. らせん高分子配位子 PQXphos を用いた不斉鈴木—宮浦カップリング

ヒドロシリル化以外にも、PQXphos が顕著な選択性を発現する不斉触媒反応を見出している。その一つが、不斉鈴木—宮浦カップリングである⁹⁾。右巻き (*M*)-PQXphos の存在下において、Buchwald らが初めての不斉鈴木—宮浦カップリングとして報告¹⁰⁾した従来の値を大きく凌ぐ選択性で、1-ブロモ-2-ナフチルリン酸エステルと 2-メチル置換フェニルボロン酸のカップリングが進行し、*S* 体のビアリール誘導体を与えた。この反応においても溶媒によるらせん反転で生成する左巻き (*P*)-PQXphos を用いると、*R* 体のカップリング生成物が高いエナンチオ選択性で得られた。



5. らせん高分子配位子 PQXphos を用いた他のパラジウム触媒反応

上記ヒドロシリル化と鈴木—宮浦反応に加え、*meso*-メチレンシクロプロパンの不斉 C-C 結合切断シリルホウ素化¹¹⁾や *meso*-1,4-ジエポキシ-1,4-ジヒドロナフタレンの開環アリール化反応¹²⁾などの不斉非対称化反応においても、PQXphos が従来の低分子キラル配位子より顕著に高い不斉収率で生成物を与える反応系を見出している。講演ではその詳細についても述べる。



6. おわりに

ポリ(キノキサリン-2,3-ジイル)の構造特性を生かした新しいキラル触媒 PQXphos を開発した。これまで、高分子主鎖のキラリティーを不斉反応場構築に用いることは、極めて難しいと考えられてきた。本研究において、高分子が低分子と十分比肩し得る程度に精密合成され、キラル触媒として利用することができることを示した。高分子鎖は低分子骨格とは比べ物にならないほど大きな立体障「壁」としてふるまうことが、高選択性発現の一つの鍵であろう。最も重要なのは、良く構造制御された高分子においては、モノマーユニットあたりが稼ぐごく小さなエネルギー差を積算できることである。例えば、モノマーユニ

ットあたりではらせんの左右によるエネルギー差は極めて小さいが、ポリマー分子中に積算されることで 10 kJ/mol を越す大きなエネルギー差となり、一方のらせんが高選択的に形成される。これは、らせん高分子の世界ではすでに *sergeants and soldiers* 効果として認められている効果であるが、らせんキラリティーがどの程度の純度であるか定量的な分析がなされている系はほとんどない。通常低分子では観測し得ない溶媒依存キラリティー反転が観測できたのもこの効果によるものであり、高分子触媒は低分子触媒に勝るとも劣らない大きな可能性を秘めている。このような特徴を活かし、キラリティーのスイッチングを実現することができた。らせん高分子を用いているために、キラル反応場の構築とキラリティーを変換するスイッチが独立して機能していることが成功の鍵である。現在、ほかの外部刺激を用いたキラリティーのスイッチングに関する検討と、新しい触媒反応への適用に向けた分子デザインを行っているところである。

<参考文献>

- 1 Reviews: (a) Bartok, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1663. (b) Zanoni, G.; Franzini, M. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 115. (c) Tanaka, T.; Hayashi, M. *Synthesis* **2008**, 2261.
- 2 Recent report on the enantiodivergent organocatalytic reaction: Sohtome, Y.; Tanaka, S.; Tanaka, K.; Yamaguchi, T.; Nagasawa, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9254.
- 3 (a) Nakano, T.; Okamoto, Y. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4013. (b) Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y.; Nagai, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102. (c) Nagata, Y.; Suginome, M. In *Polymeric Chiral Catalyst Design and Chiral Polymer Synthesis*; Itsuno, S. Ed; Wiley; 2011, pp 223.
- 4 (a) Ito, Y.; Ihara, E.; Murakami, M.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 6446. (b) Ito, Y.; Ihara, E.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1992**, *31*, 1509. (c) Ito, Y.; Ohara, T.; Shima, R.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 9188. (d) Ito, Y.; Miyake, T.; Hatano, S.; Shima, R.; Ohara, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11880. (e) Suginome, M.; Collet, S.; Ito, Y. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 351. (f) Yamada, T.; Noguchi, H.; Nagata, Y.; Suginome, M. *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 898. Review: (g) Suginome, M.; Ito, Y. *Adv. Polym. Sci.* **2004**, *171*, 77.
- 5 Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4914.
- 6 Yamamoto, T.; Suginome, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 539.
- 7 Yamamoto, T.; Yamada, T.; Nagata, Y.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7899.
- 8 (a) Uozumi, Y.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 9887. (b) Hayashi, T.; Hirate, S.; Kitayama, K.; Tsuji, H.; Torii, A.; Uozumi, Y. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1441. (c) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 354.
- 10 (a) Yin, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12051. (b) Cammidge, A. N.; Crépy, K. V. L. *Chem. Commun.* **2000**, 1723. (c) Genov, M.; Almorín, A.; Espinet, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 9346. (d) Bermejo, A.; Ros, A.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15798. (e) Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2708.
- 11 Yamamoto, T.; Akai, Y.; Nagata, Y.; Suginome, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 8844.
- 12 Akai, Y.; Yamamoto, T.; Nagata, Y.; Ohmura, T.; Suginome, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11092.